

PERDITA DI AMINOACIDI NEL CORSO DI TERAPIA EMODIALITICA EXTRACORPOREA

Silvio Borrelli, Luca De Nicola, Adelia Sagliocca, Maria Elena Liberti, Sara Santangelo, Gerardo Donnarumma, Carlo Garofalo, Mario Pacilio, Pasquale Zamboli, Roberto Minutolo, Giuseppe Conte

Cattedra di Nefrologia, Seconda Università di Napoli, Napoli

Amino acid loss during dialysis treatment

Protein-calorie malnutrition is a widespread complication in hemodialysis (HD) patients and is associated with increased mortality. The pathogenesis of malnutrition is multifactorial. Intradialytic amino acid (AA) loss is considered one of the cofactors in the complex mechanisms that lead to malnutrition in HD patients. It has been documented that in each dialysis session there is a 6-8 gram loss of AA into the dialysate, which worsens with the use of high-flux membranes. The intradialytic AA loss is variably compensated by reduction of liver synthesis and increased AA release from muscle stores. In malnourished HD patients the serum AA concentration, especially branched-chain AA (BCAA), is correlated with nutritional status and anorexia, whereas BCAA supplementation improves the nutritional parameters and increases appetite. Further studies are necessary to clarify the role of alterations of AA metabolism in the pathogenesis of malnutrition and the potential beneficial effects of BCAA supplementation or alternative treatments in malnourished patients.

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Amino acids,
Hemodialysis,
Malnutrition

PAROLE CHIAVE:

Aminoacidi,
Emodialisi,
Malnutrizione

Indirizzo degli Autori:

Dr. Silvio Borrelli
Cattedra di Nefrologia
Dip. Gerontologia, Geriatria,
Mal. Metabolismo
Seconda Università di Napoli
Piazza Miraglia
80131 Napoli
e-mail: silvio_borrelli@libero.it

INTRODUZIONE

Nell'emodialisi (HD) extracorporea, la malnutrizione proteico-calorica rappresenta una complicanza molto diffusa, essendo presente nel 20-70% dei pazienti in trattamento sostitutivo renale, a seconda della modalità usata per la misurazione dello stato nutrizionale (1-3). Essa incide in maniera significativa sulla sopravvivenza di questi pazienti, rappresentando un importante fattore predittivo di mortalità (4, 5). La patogenesi della malnutrizione in HD è multifattoriale, in cui, a fattori secondari all'uremia cronica, si aggiungono fattori specifici delle procedure dialitiche, *in primis* la perdita intradialitica di aminoacidi (AA) (6-8). Durante il trattamento emodialitico, si realizza, infatti, una perdita media di 6-8 grammi di AA nel dialisato, che può aumentare con l'impiego di membrane ad alta permeabilità (9-14). Tale perdita è compensata dalla riduzione della sintesi epatica delle pro-

teine e dall'incremento del catabolismo muscolare (15-18).

Nella presente rassegna, dopo aver brevemente accennato alla biochimica e alla fisiologia degli AA, andremo a rivedere la letteratura sul metabolismo degli AA durante il trattamento emodialitico extracorporeo, nonché sul possibile ruolo del profilo plasmatico degli AA come surrogato dello status nutrizionale e sul possibile beneficio della terapia con supplementi di AA in pazienti in HD malnutriti.

CENNI SULLA STRUTTURA DEGLI AMINOACIDI E SUL LORO RUOLO SUL METABOLISMO ENERGETICO

Gli AA sono 20 composti organici con una struttura comune, costituita da una molecola di carbonio, legata a un gruppo carbossilico e a un gruppo amminico, e da una molecola di idrogeno. La quarta valenza del carbonio lega il gruppo funzionale, che

$$\begin{array}{c}
 \text{H} \\
 | \\
 \text{NH}_2 - \text{C} - \text{COOH} \\
 | \\
 \text{R}
 \end{array}$$

<i>Essenziali</i>	p.m.	<i>Non Essenziali</i>	p.m.
Valina*	117	Glicina	75
Leucina*	131	Arginina	174
Isoleucina*	131	Serina	105
Treonina	119	Cisteina***	121
Fenilalanina	165	Alanina	89
Metionina	119	Istidina**	155
Triptofano	204	Prolina	115
Lisina	146	Glutamato	147
		Glutamina	146
		Aspartato	133
		Asparagina	132
		Tirosina***	181

* BCAA; ** Essenziali durante la fase di crescita; *** Semi-essenziali
 Abbreviazioni: p.m.: = peso molecolare

Fig. 1 - Struttura comune degli AA.

distingue un AA dall'altro, e ne influenza le proprietà chimico-fisiche (Fig. 1). La classificazione più interessante, dal punto di vista clinico, è quella che li suddivide in essenziali e non essenziali. Gli AA definiti essenziali (AAE) sono quelli che non vengono sintetizzati dall'organismo e che devono essere assunti dall'esterno, mentre i non essenziali (AANE) sono quelli che l'organismo riesce ad autosintetizzare. Gli AAE sono nutrienti fondamentali per il metabolismo proteico ed energetico dell'organismo. In particolare, tra gli AAE, la valina, la leucina e l'isoleucina, che, per la loro struttura chimica, vengono definite a catena ramificata (BCAA), giocano un ruolo centrale nella fisiologia muscolare e cerebrale.

SIGNIFICATO CLINICO DEI LIVELLI PLASMATICI DEGLI AA NEI PAZIENTI IN HD

Nei pazienti in HD, il *pattern* plasmatico degli AA è estremamente variabile. In generale, i livelli sierici di AAE sono ridotti, mentre quelli di AANE sono normali o aumentati (19). In particolare, la concentrazione plasmatica di BCAA, come valina (20) e leucina (8, 21), è stata associata a una più marcata riduzione dei principali parametri antropometrici nutrizionali (BMI, plica tricipitale e circonferenza del braccio). In una valutazione nutrizionale globale

le soggettiva su 128 pazienti in HD, quelli che presentavano segni di malnutrizione presentavano più bassi livelli di BCAA (21).

Recentemente, è stato, inoltre, osservato che i pazienti anoressici in HD presentavano bassi livelli di BCAA (22, 23). Il meccanismo patogenetico ipotizzato è che la riduzione dei livelli di BCAA nel fluido cerebro-spinale causerebbe un aumento del trasporto di triptofano attraverso la barriera emato-encefalica, con il conseguente incremento della sintesi di serotonina, neurotrasmettitore che inibisce l'appetito. Tuttavia, questa ipotesi non è stata confermata nei pazienti in HD (24, 25).

Pertanto, tra gli AA, soprattutto la riduzione dei BCAA sembra essere associata alla riduzione della massa muscolare e all'anoressia, sebbene parametri di laboratorio più validati e, soprattutto, meno costosi, come l'albumina, restino i principali surrogati di malnutrizione del paziente in HD (3-5).

PERDITA DI AA NEL TRATTAMENTO EXTRACORPOREO

Il trattamento emodialitico causa una perdita di nutrienti a basso p.m., come gli AA (p.m. <200 Dalton), che è influenzata dalla superficie del filtro, dalla grandezza dei pori della membrana e dal volume di ultrafiltrazione (9-14). La maggior parte degli studi sull'argomento ha quantificato una perdita intradialitica di AA tra 4 e 12 grammi per sessione. In particolare, Kopple et al riportavano una perdita di 6.3 g di AA (range: 4.7-7.2) dopo una dialisi di 11 ore con un dializzatore a bassa permeabilità (9); analogamente, Wolfson et al descrivevano una perdita intradialitica media di AA di 8.1±1.1 g dopo 5 ore di dialisi con filtri *low-flux* (10); Ono et al osservavano perdite di AA nel dialisato di 6.6±0.5 g dopo una dialisi di 6 ore con filtri di cuprammonio (11) e Gutierrez et al riportavano una rimozione dell'ordine di 7.9±0.4 g con dializzatori *low-flux* (12). Ikizler et al hanno valutato la perdita di AA durante il trattamento emodialitico con l'impiego di tre diversi tipi di membrana e dopo il riutilizzo del filtro. Dallo studio risultava che, durante una singola sessione di HD, si registrava una perdita di 6.1±1.5 g con l'impiego di membrane di PMMA (polimetilmetacrilato), di 7.1±2.6 grammi con il *cuprophane* e che arrivava fino a 8.0±2.8 g con l'utilizzo di membrane di polisulfone. Questa perdita si rifletteva sulla concentrazione plasmatica degli AA totali, degli AANE, degli AAE e dei BCAA, che si riduceva in maniera significativa. Si osservava, inoltre, che il riutilizzo del filtro, praticato soprattutto negli USA, determinava un'ulteriore riduzione del livello plasmatico di AA fino al 50% (13). I dati

TABELLA I - PERDITA MEDIA DI AA NEL DIALISATO E CORRISPONDENTE RIDUZIONE DELLA CONCENTRAZIONE SIERICA

Studio (Autore, anno)	Perdita media di AA nel dialisato (g/sessione)	Riduzione della concentrazione sierica (%)
Wolfson, 1982	8.1±1.1	32%
Ono, 1984	6.6±0.5	34%
Gutierrez, 1994	7.9±0.4	23%
Ikizler, 1994	8.0±0.9	31%

riportati da Navarro et al, invece, mostravano una perdita di 3.7±1.3 g, 3.8±1.3 g e 6.1±2.3 g di AA per sessione, rispettivamente con l'uso di membrane in *cuprophane*, polisulfone e poliacrilonitrile (14). Gli Autori spiegavano questa discrepanza rispetto a quanto riportato dagli studi precedenti come risultato di differenze in termini di flusso ematico, di durata della sessione dialitica, della superficie e delle caratteristiche chimico-fisiche di membrana, nonché di una possibile raccolta incompleta degli AA nel dialisato.

La perdita intradialitica di AA causa un'alterazione del loro profilo plasmatico, con una riduzione media di circa il 30% della concentrazione plasmatica totale (Tab. I), che risulta, tuttavia, inferiore rispetto alla perdita nel dialisato. In particolare, Ikizler stimava che, durante un singolo trattamento emodialitico, si verifica una riduzione della concentrazione plasmatica di AA di circa 2 grammi (13).

In uno studio trasversale multicentrico campano, abbiamo osservato che, dopo una singola sessione di HFR (*HemodiaFiltration with endogenous Reinfusion*), non si determinava una riduzione significativa della concentrazione plasmatica di AA, effetto verosimilmente secondario alla reinfusione dell'ultrafiltrato endogeno (26).

METABOLISMO DEGLI AA NEI PAZIENTI IN EMODIALISI

Studi sulla cinetica degli AA nei pazienti in HD mostrano che il trattamento emodialitico rappresenta un evento catabolico sul metabolismo delle proteine, dato che il bilancio netto proteico, che è la differenza tra la sintesi e la degradazione, diviene più negativo durante l'HD. Il bilancio negativo riguarda sia il *pool* dell'intero organismo che il compartimento regionale muscolare; tuttavia, i meccanismi che contribuiscono alla riduzione del

bilancio proteico differiscono tra i due *pools*. Infatti, mentre la riduzione nel bilancio proteico muscolare è dovuta fondamentalmente all'aumentato *breakdown* proteico, che non è adeguatamente compensato da un equivalente incremento nella sintesi proteica, nel *pool* dell'intero organismo il bilancio negativo è dovuto alla perdita di AA nel dialisato e a una ridotta sintesi epatica compensatoria (9-12).

POSSIBILE RUOLO DELLA PERDITA DI AA NELLA PATOGENESI DELLA MALNUTRIZIONE

La perdita intradialitica di BCAA è considerata un possibile cofattore nella patogenesi della malnutrizione nei pazienti in HD cronica, particolarmente nei pazienti affetti da comorbidità, quali infezioni, infiammazioni e/o un ridotto introito di nutrienti (6, 7). L'insufficienza renale cronica (IRC) causa di per sé una riduzione sia della sintesi che del catabolismo aminoacidico, con il risultato netto di rallentare il metabolismo. In questa condizione di basso *turn-over*, la perdita intradialitica di AA può alterare l'equilibrio metabolico (sintesi/consumo) instauratosi nell'IRC, portando a un bilancio proteico negativo (9). In aggiunta, alcuni *trials* clinici, seppur limitati dalle piccole dimensioni dei campioni, dimostrano che la terapia con supplementi di AA può migliorare la condizione metabolica del paziente malnutrito in HD.

EFFETTI DEL SUPPLEMENTO DI AA SULLA MALNUTRIZIONE NEI PAZIENTI IN HD

Il supplemento di AA in HD determina un miglioramento del profilo plasmatico, ma quanto questo effetto si possa tradurre in una riduzione dell'incidenza della malnutrizione e, soprattutto, della mortalità non è ancora chiaro.

Pupim et al osservavano, in uno studio sulla cinetica degli AA, mediante leucina radio-marcata, che il supplemento di AA per via parenterale promuoveva un importante incremento della sintesi delle proteine e una significativa riduzione della proteolisi dell'organismo, con un conseguente aumento significativo della sintesi delle proteine muscolari dell'avambraccio (27). I risultati erano confermati anche se gli AA venivano assunti per via orale (28). Chazot et al osservavano, in 6 pazienti in HD cronica, che l'arricchimento del dialisato con AA preveniva la riduzione della concentrazione plasmatica post-dialitica (29).

Alcuni studi mostrano un effetto diretto della tera-

TABELLA II - PRINCIPALI STUDI DI INTERVENTO CHE DIMOSTRANO IL RUOLO DEL SUPPLEMENTO DI AA

Autore	Disegno dello studio	Campione (N)	Tipo di intervento	Durata (giorni)	Effetto osservato
Hecking	Studio crossover, a doppio cieco	13	AAE 15.7 g/die	90	Aumento di urea predialisi e del C3
Acchiardo	Studio a doppio cieco	Controllo= 7; Terapia= 8	AAE+ Istidina 6.6 g/die	105	Aumento dell'albumina e della transferrina sierica e miglioramento della densità ossea
Eustace	Studio a doppio cieco	Controllo= 23; Terapia= 24	AAE+ istidina+tirosina 10.8 g/die	90	Aumento dell'albumina sierica e della forza muscolare
Hiroshige	Studio crossover, a doppio cieco	14	BCAA 12 g/die	180	Miglioramento dell'appetito e del profilo plasmatico di AA e aumento dell'albumina sierica

pia supplementare con AA sulla malnutrizione (Tab. II). In particolare, si è dimostrato che la terapia con supplementi orali di AA determina un miglioramento del profilo plasmatico di BCAA, dell'albumina plasmatica e dell'anoressia (22), oltre che un aumento dell'urea predialisi e della frazione C3 del complemento (30) e un miglioramento della densità ossea (31). L'effetto è più marcato in pazienti in HD malnutriti in cui Eustace et al dimostravano che il supplemento orale di AA produceva un aumento significativo della concentrazione sierica di albumina e che tale effetto era più pronunciato in quelli che avevano valori di albuminemia più bassi (<3.5 mg/dL) rispetto a quelli con valori più alti (3.5-3.8; $p < 0.01$) (32). Cano et al, in uno studio randomizzato e controllato, riportavano un miglioramento di diversi parametri nutrizionali con supplementi di AA e lipidi somministrati per via parenterale in un gruppo di 26 pazienti in HD cronica malnutriti (33).

Gli effetti del supplemento di AA sulla mortalità non sono ben conosciuti. Alcuni studi osservazionali hanno riportato, in maniera retrospettiva, una ridotta mortalità nei pazienti sottoposti a terapia nutrizionale intradialitica (34, 35); tuttavia non esistono trials che abbiano esplorato questa problematica.

CONCLUSIONI

La perdita intradialitica di AA è considerata un possibile cofattore nella patogenesi della malnutrizione nei pazienti in HD cronica. È verosimile che tale perdita sia ben compensata dal metabolismo

epatico e muscolare nel paziente con uno stato nutrizionale adeguato, ma può risultare dannosa nel paziente infiammato e/o malnutrito. Pertanto, anche il possibile impiego della terapia con supplementi di BCAA nei pazienti in HD può essere considerato un presidio utile nei pazienti con franca malnutrizione e anoressici. In alcuni studi osservazionali, la nutrizione parenterale è stata associata a una riduzione della mortalità, ancorché *trials* disegnati *ad hoc* sono necessari per poter verificare l'efficacia della terapia supplementare con AA o di terapie alternative nel ridurre la mortalità dei pazienti in HD malnutriti.

RIASSUNTO

In HD, la malnutrizione è una complicanza diffusa, che è associata a un'augmentata mortalità di questi pazienti. La perdita intradialitica di AA viene considerata uno dei possibili cofattori nell'ambito dei complessi meccanismi che portano alla malnutrizione nel paziente in terapia renale sostitutiva. Durante il trattamento emodialitico, si verifica, infatti, una perdita di 4-12 grammi nel dialisato, che può peggiorare con l'impiego di membrane high-flux. Quanto tale perdita possa assumere un significato sulla patogenesi della malnutrizione non è ancora chiaro, dato che la perdita intradialitica di AA è variabilmente compensata dalla riduzione della sintesi epatica e dal rilascio di AA dalla muscolatura scheletrica. Tuttavia, nei pazienti malnutriti in HD, la concentrazione plasmatica di AA è correlata con il BMI e con l'anoressia e, in più, la terapia

supplementare con AA sembra migliorare lo stato nutrizionale di questi pazienti. Successivi studi sono necessari per chiarire il ruolo della perdita degli AA nella patogenesi della malnutrizione e del possibile beneficio della terapia con supplementi di AA o di tecniche dialitiche alternative nei pazienti malnutriti.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

- Chertow GM, Johansen KL, Lew N, Lazarus JM, Lowrie EG. Vintage, nutritional status, and survival in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2000; 57 (3): 1176-81.
- Rocco MV, Paranandi L, Burrowes JD, et al. Nutritional status in the HEMO Study cohort at baseline. *Hemodialysis. Am J Kidney Dis.* 2002; 39 (2): 245-56.
- 2005 Annual Report: ESRD Clinical Performance Measures Project. *Am J Kidney Dis.* 2006; 48 (4 Suppl. 2): S1-106.
- Combe C, McCullough KP, Asano Y, Ginsberg N, Maroni BJ, Pifer TB. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) and the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): nutrition guidelines, indicators, and practices. *Am J Kidney Dis.* 2004; 44 (5 Suppl. 2): 39-46.
- Lowrie EG, Lew NL. Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis.* 1990; 15 (5): 458-82.
- Mitch WE, Maroni BJ. Factors causing malnutrition in patients with chronic uremia. *Am J Kidney Dis.* 1999; 33 (1): 176-9.
- Riella MC. Malnutrition in dialysis: malnourishment or uremic inflammatory response? *Kidney Int.* 2000; 57 (3): 1211-32.
- Chazot C, Laurent G, Charra B, et al. Malnutrition in long-term haemodialysis survivors. *Nephrol Dial Transplant.* 2001; 16 (1): 61-9.
- Kopple JD, Swendseid ME, Shinaberger JH, Umezawa CY. The free and bound amino acids removed by hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs.* 1973; 19: 309-13.
- Wolfson M, Jones MR, Kopple JD. Amino acid losses during hemodialysis with infusion of amino acids and glucose. *Kidney Int.* 1982; 21 (3): 500-6.
- Ono K, Sasaki T, Waki Y. Glucose in the dialysate does not reduce the free amino acid loss during routine hemodialysis of non-fasting patients. *Clin Nephrol.* 1984; 21 (2): 106-9.
- Gutierrez A, Bergström J, Alvestrand A. Hemodialysis-associated protein catabolism with and without glucose in the dialysis fluid. *Kidney Int.* 1994; 46 (3): 814-22.
- Ikizler TA, Flakoll PJ, Parker RA, Hakim RM. Amino acid and albumin losses during hemodialysis. *Kidney Int.* 1994; 46 (3): 830-7.
- Navarro JF, Mora C, León C, et al. Amino acid losses during hemodialysis with polyacrylonitrile membranes: effect of intradialytic amino acid supplementation on plasma amino acid concentrations and nutritional variables in nondiabetic patients. *Am J Clin Nutr.* 2000; 71 (3): 765-73.
- Lim VS, Ikizler TA, Raj DS, Flanigan MJ. Does hemodialysis increase protein breakdown? Dissociation between whole-body amino acid turnover and regional muscle kinetics. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16 (4): 862-8.
- Lim VS, Kopple JD. Protein metabolism in patients with chronic renal failure: role of uremia and dialysis. *Kidney Int.* 2000; 58 (1): 1-10.
- Lim VS, Bier DM, Flanigan MJ, Sum-Ping ST. The effect of hemodialysis on protein metabolism. A leucine kinetic study. *J Clin Invest.* 1993; 91 (6): 2429-36.
- Lim VS, Flanigan MJ. The effect of interdialytic interval on protein metabolism: evidence suggesting dialysis-induced catabolism. *Am J Kidney Dis.* 1989; 14 (2): 96-100.
- Bergström J, Alvestrand A, Fürst P. Plasma and muscle free amino acids in maintenance hemodialysis patients without protein malnutrition. *Kidney Int.* 1990; 38 (1): 108-14.
- Young GA, Swanepoel CR, Croft MR, Hobson SM, Parsons FM. Anthropometry and plasma valine, amino acids, and proteins in the nutritional assessment of hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1982; 21 (3): 492-9.
- Qureshi AR, Alvestrand A, Danielsson A, et al. Factors predicting malnutrition in hemodialysis patients: a cross-sectional study. *Kidney Int.* 1998; 53 (3): 773-82.
- Hiroshige K, Sonta T, Suda T, Kanegae K, Ohtani A. Oral supplementation of branched-chain amino acid improves nutritional status in elderly patients on chronic haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2001; 16 (9): 1856-62.
- Bossola M, Tazza L, Luciani G. Mechanisms and treatment of anorexia in end-stage renal disease patients on hemodialysis. *J Ren Nutr.* 2009; 19 (1): 2-9.
- Gietzen DW, Magrum LJ. Molecular mechanisms in the brain involved in the anorexia of branched-chain amino acid deficiency. *J Nutr.* 2001; 131 (3): S851-5.
- Aguilera A, Codoceo R, Bajo MA, et al. Eating behavior disorders in uremia: a question of balance in appetite regulation. *Semin Dial.* 2004; 17 (1): 44-52.
- Borrelli S, Minutolo R, De Nicola L, et al. Intradialytic Changes of Plasma Amino Acid Levels: Effect of Hemodiafiltration with Endogenous Reinfusion versus Acetate-Free Biofiltration. *Blood Purif.* 2010; 30 (3): 166-71.
- Pupim LB, Flakoll PJ, Brouillette JR, Levenhagen DK, Hakim RM, Ikizler TA. Intradialytic parenteral nutrition improves protein and energy homeostasis in chronic hemodialysis patients. *J Clin Invest.* 2002; 110 (4): 483-92.
- Pupim LB, Majchrzak KM, Flakoll PJ, Ikizler TA. Intradialytic oral nutrition improves protein homeostasis in chronic hemodialysis patients with deranged nutritional status. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17 (11): 3149-57.
- Chazot C, Shahmir E, Matias B, Laidlaw S, Kopple JD. Dialytic nutrition: provision of amino acids in dialysate during hemodialysis. *Kidney Int.* 1997; 52 (6): 1663-70.
- Hecking E, Köhler H, Zobel R, et al. Treatment with es-

- essential amino acids in patients on chronic hemodialysis: a double blind cross-over study. *Am J Clin Nutr.* 1978; 31 (10): 1821-6.
31. Acchiardo S, Moore L, Cockrell S. Effect of essential amino acids (EAA) on chronic hemodialysis (CHD) patients (PTS). *Trans Am Soc Artif Intern Organs.* 1982; 28: 608-14.
 32. Eustace JA, Coresh J, Kutchey C, et al. Randomized double-blind trial of oral essential amino acids for dialysis-associated hypoalbuminemia. *Kidney Int.* 2000; 57 (6): 2527-38.
 33. Cano N, Labastie-Coeyrehourq J, Lacombe P, et al. Per-dialytic parenteral nutrition with lipids and amino acids in malnourished hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr.* 1990; 52 (4): 726-30.
 34. Capelli JP, Kushner H, Camiscioli TC, Chen SM, Torres MA. Effect of intradialytic parenteral nutrition on mortality rates in end-stage renal disease care. *Am J Kidney Dis.* 1994; 23 (6): 808-16.
 35. Chertow GM, Ling J, Lew NL, Lazarus JM, Lowrie EG. The association of intradialytic parenteral nutrition administration with survival in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1994; 24 (6): 912-20.